

1. IME ZDRAVILA

Mayzent 0,25 mg filmsko obložene tablete
Mayzent 1 mg filmsko obložene tablete
Mayzent 2 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Mayzent 0,25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje siponimodijev fumarat v količini, ki ustreza 0,25 mg siponimoda.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 59,1 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 0,092 mg sojinega lecitina.

Mayzent 1 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje siponimodijev fumarat v količini, ki ustreza 1 mg siponimoda.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 58,3 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 0,092 mg sojinega lecitina.

Mayzent 2 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje siponimodijev fumarat v količini, ki ustreza 2 mg siponimoda.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 57,3 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 0,092 mg sojinega lecitina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Mayzent 0,25 mg filmsko obložene tablete

Bledo rdeča okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi, premera približno 6,1 mm, z logotipom družbe na eni strani in oznako "T" na drugi.

Mayzent 1 mg filmsko obložene tablete

Vijolično bela okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi, premera približno 6,1 mm, z logotipom družbe na eni strani in oznako "L" na drugi.

Mayzent 2 mg filmsko obložene tablete

Bledo rumena okrogla bikonveksna filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi, premera približno 6,1 mm, z logotipom družbe na eni strani in oznako "II" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Mayzent je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s sekundarno progresivno multiplo sklerozo (SPMS), ki imajo aktivno bolezen, kar se kaže kot zagoni ali znaki vnetne aktivnosti na slikovnih posnetkih (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s siponimodom mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem multiple skleroze.

Pred začetkom zdravljenja je treba pri bolnikih določiti genotip CYP2C9 za ugotavljanje statusa presnavljanja z encimom CYP2C9 (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

Pri bolnikih z genotipom CYP2C9*3*3 se ne sme uporabljati siponimoda (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Odmerjanje

Začetek zdravljenja

Zdravljenje je treba začeti s titracijskim pakiranjem, ki zadostuje za 5 dni zdravljenja. Zdravljenje se začne z odmerkom 0,25 mg enkrat na dan, kar bolnik vzame 1. in 2. dan, in nadaljuje z enkrat dnevnimi odmerki 0,5 mg 3. dan, 0,75 mg 4. dan in 1,25 mg 5. dan, s čimer bolnik doseže predpisani vzdrževalni odmerek siponimoda z začetkom 6. dan (glejte preglednico 1).

V prvih 6 dneh uvajanja zdravljenja je priporočeni dnevni odmerek treba vzeti enkrat na dan, in sicer zjutraj, skupaj s hrano ali brez nje.

Preglednica 1 Režim titracije za doseganje vzdrževalnega odmerka

Titracija	Titracijski odmerek	Režim titriranja	Odmerek
1. dan	0,25 mg	1 x 0,25 mg	TITRACIJSKI
2. dan	0,25 mg	1 x 0,25 mg	
3. dan	0,5 mg	2 x 0,25 mg	
4. dan	0,75 mg	3 x 0,25 mg	
5. dan	1,25 mg	5 x 0,25 mg	
6. dan	2 mg ¹	1 x 2 mg ¹	VZDRŽEVALNI
¹ Pri bolnikih z genotipom CYP2C9*2*3 ali *1*3 je priporočeni vzdrževalni odmerek 1 mg enkrat na dan (1 x 1 mg ali 4 x 0,25 mg) (glejte zgoraj in poglavji 4.4 in 5.2). Dodatna izpostavljenost zaradi za 0,25 mg večjega odmerka na 5. dan ne ogroža bolnikove varnosti.			

Vzdrževalno zdravljenje

Pri bolnikih z genotipom CYP2C9*2*3 ali *1*3 je priporočeni vzdrževalni odmerek 1 mg (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pri bolnikih s katerim koli drugim genotipom CYP2C9 je priporočeni vzdrževalni odmerek siponimoda 2 mg.

Zdravilo Mayzent se jemlje enkrat na dan.

En ali več izpuščenih odmerkov v času uvajanja zdravljenja

Če v prvih 6 dneh zdravljenja bolnik en ali več dni izpusti titracijski odmerek, mora zdravljenje začeti od začetka z novim titracijskim pakiranjem.

Izpuščeni odmerki po 6. dnevu

Če bolnik izpusti odmerek, naj naslednji predpisani odmerek vzame po razporedu in naj naslednjič ne vzame dvojnega odmerka.

Ponovna uvedba zdravljenja po prekinitvi vzdrževalnega zdravljenja

Če bolnik prekine vzdrževalno zdravljenje tako, da izpusti 4 ali več zaporednih dnevnih odmerkov, mora zdravljenje s siponimodom ponovno začeti od začetka z novim titracijskim pakiranjem.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Uporabe siponimoda niso proučevali pri bolnikih, ki so bili stari 65 let ali več. V klinične študije so bili vključeni bolniki, ki so bili stari do 61 let. Pri starostnikih je pri uporabi siponimoda potrebna previdnost zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Na osnovi rezultatov študij klinične farmakologije pri bolnikih z okvaro ledvic posebno prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolniki s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C) siponimoda ne smejo uporabljati (glejte poglavje 4.3). Čeprav pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter posebno prilagajanje odmerkov ni potrebno, je pri teh bolnikih potrebna previdnost pri uvajanju zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost siponimoda pri otrocih in mladostnikih, starih 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba. Siponimod se jemlje skupaj s hrano ali brez nje.

Filmsko obložene tablete je treba zaužiti cele, skupaj z vodo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino, arašide, sojo ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Sindrom imunske pomanjkljivosti.
- Anamneza progresivne multifokalne levkoencefalopatije ali kriptokoknega meningitisa.
- Aktivna maligna bolezen.
- Huda okvara jeter (Child-Pugh stopnje C).
- Bolniki, ki so imeli v predhodnih 6 mesecih miokardni infarkt, nestabilno angino pectoris, možgansko kap oziroma prehodni ishemični napad (tranzitorno ishemično atako - TIA), dekompenzirano popuščanje srca (zaradi katerega je potrebno bolnišnično zdravljenje) ali srčno popuščanje stopnje III/IV po klasifikaciji newyorškega združenja za srce (New York Heart Association - NYHA) (glejte poglavje 4.4).
- Bolniki z anamnezo atrioventrikularnega bloka druge stopnje tipa Mobitz II, atrioventrikularnega bloka tretje stopnje, sinuatrialnega bloka ali bolezni sinusnega vozla, če nimajo srčnega spodbujevalnika (glejte poglavje 4.4).
- Bolniki, ki imajo homozigotni genotip CYP2C9*3 (CYP2C9*3*3) (slabi presnavljalci).
- V času nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Okužbe

Tveganje za okužbe

Bistven farmakodinamičen učinek siponimoda je od odmerka odvisno znižanje števila perifernih limfocitov na 20-30 % izhodiščne vrednosti. Do tega pride zaradi reverzibilne sekvestracije limfocitov v limfatičnem tkivu (glejte poglavje 5.1).

Zaradi učinkov siponimoda na imunski sistem lahko pride do povečanega tveganja za okužbe (glejte poglavje 4.8).

Pred začetkom zdravljenja je treba pridobiti nedaven (kar pomeni iz obdobja zadnjih 6 mesecev oziroma po prekinitvi predhodnega zdravljenja) izvid hemograma (kompletne krvne slike). Hemogram je priporočeno pregledati 3 do 4 mesece po začetku zdravljenja in nato najmanj enkrat na leto ter v primeru znakov okužbe. Če je pri bolniku potrjeno absolutno število limfocitov $<0,2 \times 10^9/l$, mu je treba znižati odmerek na 1 mg, ker so v kliničnih študijah bolnikom z absolutnim številom limfocitov $<0,2 \times 10^9/l$ odmerek siponimoda znižali. Če je absolutno število limfocitov $<0,2 \times 10^9/l$ potrjeno pri bolniku, ki že prejema siponimod v odmerku 1 mg, je treba zdravljenje s siponimodom prekiniti, dokler število limfocitov ne doseže $0,6 \times 10^9/l$, ko je mogoče razmisliti o ponovni uvedbi siponimoda.

Pri bolnikih z aktivno hudo okužbo je treba začetek zdravljenja odložiti do ozdravitve. Rezidualni farmakodinamični učinki zdravila, kot je učinek zniževanja števila perifernih limfocitov, lahko vztrajajo še 3 do 4 tedne po prekinitvi zdravljenja, zato je v tem obdobju še vedno treba pozorno spremljati bolnike glede morebitnih okužb (glejte spodaj poglavje "Prekinitev zdravljenja s siponimodom").

Bolnikom je treba naročiti, naj takoj obvestijo svojega zdravnika, če opazijo simptome okužbe. Pri bolnikih s simptomi okužbe v času zdravljenja so potrebni učinkoviti diagnostični in terapevtski ukrepi. Če pride do resne okužbe, je treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja s siponimodom.

Pri uporabi siponimoda so poročali o primerih kriptokoknega meningitisa. Pri bolnikih s simptomi in znaki, ki kažejo na kriptokokni meningitis, je treba takoj izvesti diagnostično obravnavo. Zdravljenje s siponimodom je treba prekiniti, dokler ni izključena možnost, da gre za kriptokokni meningitis. V primeru postavljene diagnoze kriptokoknega meningitisa je treba uvesti ustrezno zdravljenje.

Progresivna multifokalna levkoencefalopatija

Pri uporabi siponimoda so poročali o primerih progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML) (glejte poglavje 4.8). Zdravniki morajo biti pozorni na klinične simptome in izvide magnetnoresonančnega (MR) slikanja, ki bi lahko kazali na PML. Če obstaja sum na PML, je treba pri bolniku zdravljenje s siponimodom prekiniti do izključitve možnosti, da gre za PML. Če je PML potrjena, je treba zdravljenje s siponimodom prekiniti.

Pri bolnikih, ki so prejeli modulatorje receptorja za sfingozin-1-fosfat (S1P), vključno s siponimodom, pri katerih je prišlo do PML, zaradi katere so prekinili zdravljenje, so poročali o vnetnem sindromu imunske obnove (IRIS - Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome). Sindrom IRIS se kaže kot klinično poslabšanje bolnikovega stanja, ki je lahko hitro in privede do resnih nevroloških zapletov ali smrti ter je pogosto povezano z značilnimi spremembami na MR posnetkih. Običajno se pri bolnikih s PML sindrom IRIS razvije v nekaj tednih do nekaj mesecih po prenehanju uporabe modulatorja receptorja za S1P. Poskrbeti je treba za spremljanje bolnika glede razvoja sindroma IRIS in za ustrezno zdravljenje pridruženega vnetja.

Okužba s herpesvirusi

Pri uporabi siponimoda je prišlo do primerov okužbe s herpes virusi (vključno s primeri meningitisa ali meningoencefalitisa, ki jih povzroča virus varicella zoster [VZV]), pojavili pa so se kadar koli v času zdravljenja. Če pride do herpes meningitisa ali meningoencefalitisa, je treba zdravljenje s siponimodom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje za prisotno okužbo. Bolnike, pri katerih

anamneze noric ni potrdil zdravnik oziroma nimajo dokumentacije o opravljenem celotnem cepljenju proti virusu noric, je treba testirati na prisotnost protiteles proti virusu varicella zoster pred začetkom zdravljenja s siponimodom (glejte spodaj poglavje "Cepljenje").

Cepljenje

Pri bolnikih, ki nimajo prisotnih protiteles proti virusu noric, je priporočeno celotno cepljenje s cepivom proti noricam pred začetkom zdravljenja s siponimodom. Po cepljenju je treba začetek zdravljenja odložiti še za en mesec, da lahko cepljenje začne učinkovati v celoti (glejte poglavje 4.8).

Uporabi živih atenuiranih cepiv se je treba pri bolnikih izogibati v času jemanja siponimoda in še 4 tedne po zaključku zdravljenja (glejte poglavje 4.5).

Cepiva ostalih tipov so lahko manj učinkovita, če jih bolnik prejme v času zdravljenja s siponimodom (glejte poglavje 4.5). Priporočeno je, da bolnik zdravljenje prekine en teden pred načrtovanim cepljenjem in z zdravljenjem ne začne še 4 tedne po cepljenju. Če se zdravljenje s siponimodom prekine zaradi cepljenja je treba upoštevati možnost ponovne aktivacije bolezni (glejte spodaj poglavje "Prekinitev zdravljenja s siponimodom").

Sočasno zdravljenje z antineoplastičnimi, imunomodulatornimi ali imunosupresivnimi zdravili

Pri sočasni uporabi antineoplastičnih, imunomodulatornih oziroma imunosupresivnih zdravil (vključno s kortikosteroidi) je potrebna previdnost zaradi tveganja za aditivne učinke na imunski sistem pri takem zdravljenju (glejte poglavje 4.5).

Makularni edem

V klinični študiji faze III so o makularnem edemu s simptomi motenj vida ali brez njih pogosteje poročali pri bolnikih, ki so prejeli siponimod (1,8 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (0,2 %), (glejte poglavje 4.8). Do večine primerov je prišlo v prvih 3-4 mesecih zdravljenja. Zato se 3-4 mesece po začetku zdravljenja priporoča opraviti oftalmološki pregled. Do primerov makularnega edema je prišlo tudi pri dolgotrajnem zdravljenju, zato morajo bolniki v primeru motenj vida kadar koli v času zdravljenja o tem poročati zdravniku, priporoča pa se tudi, da opravijo pregled očesnega ozadja, vključno z makulo.

Bolnikom z makularnim edemom se zdravljenja s siponimodom ne sme uvajati, dokler edem ni odpravljen.

Pri bolnikih z anamnezo sladkorne bolezni, uveitisa ali obstoječe oziroma sočasno prisotne bolezni mrežnice je pri uporabi siponimoda potrebna previdnost, ker ta lahko poveča tveganje za makularni edem (glejte poglavje 4.8). Za odkrivanje makularnega edema se pri takih bolnikih priporoča, da oftalmološki pregled opravijo pred začetkom zdravljenja in nato redno v času prejemanja siponimoda.

Nadaljevanja zdravljenja s siponimodom pri bolnikih z makularnim edemom niso ocenjevali. Če pri bolniku pride do makularnega edema, se priporoča prekinitev zdravljenja s siponimodom. Pri odločanju glede ponovne uvedbe zdravljenja s siponimodom po izzvenetju makularnega edema je treba upoštevati možne koristi in tveganja za posameznega bolnika.

Bradiaritmija

Uvedba zdravljenja s siponimodom povzroči prehodno znižanje srčne frekvence in je lahko povezana tudi z upočasnitvijo atrioventrikularnega prevajanja (glejte poglavji 4.8 in 5.1), zato se je treba na začetku zdravljenja držati režima titracije odmerka za doseganje vzdrževalnega odmerka na 6. dan (glejte poglavje 4.2).

Po prejemu prvega titracijskega odmerka se začne srčna frekvenca zniževati v eni uri in prvi dan je njeno znižanje največje po približno 3 do 4 urah. Ob nadaljnjem zviševanju odmerka se v naslednjih dneh srčna frekvenca še naprej znižuje, pri čemer 5. do 6. dan pride do največjega znižanja glede na frekvenco, izmerjeno na prvi dan (izhodiščna frekvenca). Največje dnevno zmanjšanje povprečja srčne

frekvence po odmerjanju (absolutne vrednosti povprečja srčne frekvence, izmerjene vsako uro) so opazali na 1. dan, ko se je frekvenca pulza zmanjšala v povprečju za 5 do 6 utripov na minuto. Zmanjšanje frekvence po odmerjanju je v naslednjih dneh manj izraženo. Ob nadaljevanju zdravljenja se začne srčna frekvenca po 6. dnevu odmerjanja spet povečevati in v 10 dneh po začetku zdravljenja doseže raven, ki je enaka, kot pri prejemanju placeba.

Zmanjšanje srčne frekvence na manj kot 40 utripov na minuto so opazali le redko. Upočasnitev atrioventrikularnega prevajanja se je v večini primerov pokazala kot atrioventrikularni (AV) blok prve stopnje (podaljšanje intervala PR na elektrokardiogramu). V kliničnih študijah so AV blok druge stopnje, običajno tipa Mobitz I (Wenckebachova periodika), v času uvajanja zdravila opazali pri manj kot 1,7 % bolnikov.

Bradiaritični dogodki ali dogodki upočasnitve atrioventrikularnega prevajanja so bili večinoma asimptomatski, prehodni, ter so izzveneli v 24 urah in zaradi njih ni bilo treba prekinjati zdravljenja. Če ima bolnik simptome po odmerjanju (omotičnost, nekardialno bolečino v prsnem košu in glavobol), je treba uvesti ustrezno klinično zdravljenje in nadaljevati z opazovanjem dokler simptomi ne izzvenijo. Če je potrebno, je mogoče znižanje srčne frekvence, ki jo povzroči siponimod, odpraviti s parenteralnim odmerjanjem atropina ali izoprenalina.

Priporočila za uvajanje zdravljenja pri bolnikih z določenimi že prisotnimi srčnimi motnjami

Iz previdnostnih razlogov je treba bolnike, ki imajo katero od naslednjih srčnih motenj, v obdobju 6 ur po prejemu prvega odmerka siponimoda opazovati glede znakov in simptomov bradikardije (glejte tudi poglavje 4.3):

- sinusna bradikardija (srčna frekvenca <55 utripov na minuto),
- anamneza atrioventrikularnega bloka prve ali druge stopnje [tipa Mobitz I],
- anamneza miokardnega infarkta,
- anamneza srčnega popuščanja (bolniki s srčnim popuščanjem stopnje I in II po klasifikaciji NYHA).

Pri teh bolnikih se priporoča posneti elektrokardiogram (EKG) pred odmerjanjem in na koncu obdobja opazovanja. Če pride do bradiaritmije po odmerjanju ali do simptomov prevodnih motenj ali če se na EKG posnetku 6 ur po odmerjanju na novo pojavi atrioventrikularni blok druge ali višje stopnje ali če je interval QTc krajši od 500 ms, je treba uvesti ustrezno zdravljenje in nadaljevati z opazovanjem bolnika, dokler se simptomi ne umirijo oziroma izvidi ne normalizirajo. Če je potrebno farmakološko zdravljenje, je treba nadaljevati z opazovanjem bolnika še preko noči in po prejemu drugega odmerka bolnika ponovno opazovati 6 ur.

Zaradi tveganja za razvoj resnih motenj srčnega ritma ali pomembne bradikardije, se siponimoda **ne sme uporabljati** pri bolnikih, ki imajo:

- anamnezo simptomatske bradikardije ali rekurentne sinkope,
- neurejeno hipertenzijo ali
- nezdravljeno hudo obliko apneje med spanjem.

Pri takih bolnikih se o zdravljenju s siponimodom sme razmisliti samo v primeru, da pričakovane koristi presegajo možna tveganja, pred začetkom zdravljenja pa se je treba posvetovati s kardiologom glede najprimernejše strategije spremljanja bolnika.

V podrobni študiji vpliva na interval QT se je pokazalo, da siponimod neposredno ne podaljšuje bistveno intervala QT in ni povezan z aritmogenim potencialom za podaljševanje intervala QT. Uvajanje zdravljenja lahko povzroči znižanje srčne frekvence in posredno podaljšanje intervala QT v fazi titracije odmerka. Uporabe siponimoda niso proučevali pri bolnikih, ki so imeli pomembno podaljšanje intervala QT (QTc >500 ms) ali so prejeli zdravila, ki podaljšujejo interval QT. Pri odločanju za zdravljenje s siponimodom pri bolnikih z že prej prisotnim pomembnim podaljšanjem intervala QT ali pri tistih, ki že prejemajo zdravila, ki podaljšujejo interval QT in imajo znane aritmogene lastnosti, se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s kardiologom glede najprimernejše strategije spremljanja bolnika v času titriranja odmerka.

Uporabe siponimoda niso proučevali pri bolnikih z aritmijami, pri katerih bi bilo potrebno zdravljenje z antiaritmiki razreda Ia (na primer s kinidinom ali prokainamidom) ali razreda III (na primer z

amiodaronom ali sotalolom). Antiaritmike razredov Ia in III pri bolnikih z bradikardijo povezujejo s primeri torsades de pointes. Ker uvajanje zdravljenja s siponimodom povzroča znižanje srčne frekvence, se tega zdravila ne sme uporabljati sočasno z navedenimi zdravili v času titriranja odmerka.

Izkušenj z uporabo pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zaviralce kalcijevih kanalčkov, ki znižujejo srčno frekvenco (kot sta verapamil ali diltiazem), ali druga zdravila, ki lahko znižajo srčno frekvenco (na primer ivabradin ali digoksin), je malo, saj teh zdravil niso proučevali v kliničnih študijah pri bolnikih, ki so prejemali siponimod. Pri sočasni uporabi navedenih učinkovin v času uvajanja zdravljenja lahko pride do hude bradikardije in srčnega bloka. Zaradi možnosti aditivnega učinka na srčno frekvenco se zdravljenja s siponimodom načeloma ne sme uvajati bolnikom, ki se sočasno zdravijo z navedenimi učinkovinami (glejte poglavje 4.5). Pri takih bolnikih se o zdravljenju s siponimodom sme razmisliti samo v primeru, da pričakovane koristi presegajo možna tveganja.

Če je pri bolniku v času uvajanja zdravljenja s siponimodom treba razmisliti o sočasnem zdravljenju s katerim od zgoraj navedenih zdravil, se je treba posvetovati s kardiologom glede zamenjave navedenih zdravil za druga zdravila, ki ne znižujejo srčne frekvence, oziroma glede ustreznega spremljanja bolnika v času uvajanja zdravljenja.

Kadar bolnik poleg zdravljenja z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta začne prejemati siponimod, so bradikardični učinki močnejše izraženi. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralec adrenergičnih receptorjev beta v stabilnem odmerku, je treba pred uvedbo zdravljenja upoštevati srčno frekvenco v mirovanju. Če je ob kroničnem zdravljenju z zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta srčna frekvenca v mirovanju >50 utripov na minuto, se bolniku sme uvesti siponimod. Če je srčna frekvenca v mirovanju ≤ 50 utripov na minuto, je treba prekiniti zdravljenje z zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta, dokler izhodiščna srčna frekvenca ni >50 utripov na minuto. Takrat se sme bolniku uvesti zdravljenje s siponimodom, zaviralec adrenergičnih receptorjev beta pa mu se mu ponovno lahko uvede po tem, ko mu odmerek siponimoda s titracijo zvišamo do ciljnega vzdrževalnega odmerka (glejte poglavje 4.5).

Delovanje jeter

Pred začetkom zdravljenja s siponimodom je treba pridobiti nedavne podatke o vrednostih aminotransferaz in bilirubina (v času zadnjih 6 mesecev).

V klinični študiji faze III je do zvišanja vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) ali aspartat-aminotransferaze (AST) na trikratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN) prišlo pri 5,6 % bolnikov, ki so prejemali siponimod 2 mg, v primerjavi z 1,5 % bolnikov, ki so prejemali placebo (glejte poglavje 4.8). V kliničnih študijah so jemanje siponimoda prekinili, če je bilo zvišanje več kot 3-kratno in so se pri bolniku pojavili simptomi, povezani z delovanjem jeter, ali če je bilo zvišanje več kot 5-kratno. V klinični študiji faze III bil eden od obeh navedenih pogojev izpolnjen pri 1 % vseh prekinitev zdravljenja.

Bolnikom, pri katerih v času zdravljenja pride do simptomov, ki kažejo na okvarjeno delovanje jeter, je treba določiti vrednosti jetrnih encimov in prekiniti zdravljenje s siponimodom, če izvidi potrdijo pomembno okvaro jeter. Zdravljenje se bolniku sme ponovno uvesti v primeru, da pri njem odkrijejo drug vzrok okvare jeter in korist pri ponovni uvedbi zdravljenja presega tveganje za ponovitev okvare jeter.

Čeprav ni podatkov, ki bi pri bolnikih z že prisotno boleznijo jeter potrjevali povečano tveganje za zvišanje vrednosti testov jetrne funkcije v času jemanja siponimoda, je pri uporabi pri bolnikih z anamnezo pomembne bolezni jeter potrebna previdnost.

Kožni tumorji

Pri bolnikih, ki so prejemali siponimod, zlasti pri tistih, ki so ga prejemali dolgotrajno, so poročali o bazalnoceličnem karcinomu in drugih kožnih tumorjih, med drugim o ploščatoceličnem karcinomu in malignem melanomu (glejte poglavje 4.8).

Pri vseh bolnikih je priporočen pregled kože na začetku zdravljenja in nato vsakih 6 do 12 mesecev glede na klinično presojo. Pri daljšem trajanju zdravljenja je treba še naprej opravljati skrbne preglede kože. Bolnikom je treba naročiti, naj takoj obvestijo zdravnika, če opazijo sumljive kožne spremembe. Bolnike, ki prejemajo siponimod, je treba opozoriti, naj se brez zaščite ne izpostavljajo sončni svetlobi. Ti bolniki se sočasno ne smejo zdraviti s fototerapijo z ultravijoličnimi žarki B (UV-B) ali s fotokemoterapijo s PUVA.

Nepričakovani nevrološki ali psihiatrični simptomi/znaki

Pri uporabi drugega modulatorja receptorja za sfingozin-1-fosfat (S1P) so poročali o redkih primerih sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (posterior reversible encephalopathy syndrome - PRES). V razvojnem programu siponimoda niso poročali o nobenem takem dogodku. Kljub temu velja, da je bolnike, ki prejemajo siponimod in pri katerih bi prišlo do nepričakovanih nevroloških ali psihiatričnih simptomov ali znakov (na primer do izpada kognitivnih funkcij, vedenjskih sprememb, kortikalnih motenj vida ali do katerih koli drugih kortikalnih nevroloških simptomov ali znakov ali do katerih koli simptomov ali znakov, ki bi kazali na zvišanje intrakranialnega tlaka) ali do pospešenega slabšanja nevrološkega stanja, treba takoj napotiti na popolni klinični in nevrološki pregled ter razmisliti o magnetnoresonančnem (MR) slikanju.

Predhodno zdravljenje z imunosupresivnimi ali imunomodulatornimi zdravili

Pri prehodu z zdravljenja z drugimi zdravili, ki spreminjajo potek bolezni, je treba upoštevati razpolovni čas in način delovanja drugega zdravila, da ne bi prišlo do aditivnega delovanja na imunski sistem in da bi hkrati kar najbolj zmanjšali tveganje za reaktivacijo bolezni. Pred začetkom zdravljenja s siponimodom je priporočljivo pregledati število perifernih limfocitov (kompletno krvno sliko) in se tako prepričati, da je učinek predhodnega zdravila na imunski sistem (torej citopenija) že izzvenel.

Zaradi trajanja imunosupresivnega delovanja alemtuzumaba in njegovih lastnosti, ki so opisane v informacijah o zdravilu, se po zdravljenju z alemtuzumabom ne priporoča začeti zdravljenja s siponimodom.

Zdravljenje s siponimodom je načeloma mogoče začeti takoj po prekinitvi zdravljenja z interferonom beta oziroma z glatiramerjevim acetatom.

Vpliv na krvni tlak

V klinične študije niso vključevali bolnikov, ki so imeli neurejeno hipertenzijo kljub jemanju zdravil, zato je potrebna posebna pozornost pri bolnikih, ki imajo neurejeno hipertenzijo in jemljejo siponimod.

V klinični študiji faze III pri bolnikih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo so o hipertenziji poročali pogostejše pri bolnikih, ki so prejemali siponimod (12,6 %), kot pri tistih, ki so prejemali placebo (9,0 %). Zdravljenje s siponimodom je povzročilo zvišanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka kmalu po začetku zdravljenja, učinek zvišanja krvnega tlaka je bil največji po približno 6 mesecih zdravljenja (sistoličnega za 3 mmHg in diastoličnega za 1,2 mmHg), nato pa je zvišanje ostalo stabilno. Z nadaljevanjem zdravljenja se je ta učinek ohranjal.

V času zdravljenja s siponimodom je treba redno meriti krvni tlak.

Genotip CYP2C9

Pred začetkom zdravljenja s siponimodom je treba pri bolnikih določiti genotip CYP2C9 za ugotavljanje statusa presnove z encimom CYP2C9 (glejte poglavje 4.2). Bolniki, ki so homozigoti za CYP2C9*3 (genotip CYP2C9*3*3 ima približno 0,3 do 0,4 % populacije), ne smejo prejemati siponimoda. Pri uporabi siponimoda pri teh bolnikih je koncentracija siponimoda v plazmi precej

zvišana. Pri bolnikih z genotipom CYP2C9*2*3 (1,4-1,7 % populacije) in pri bolnikih z genotipom *1*3 (9-12 % populacije) je v izogib povečani izpostavljenosti siponimodu priporočeni vzdrževalni odmerek 1 mg enkrat na dan (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Ženske v rodni dobi

Zaradi tveganja za plod je uporaba siponimoda kontraindicirana v času nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Pred začetkom zdravljenja je treba ženske v rodni dobi opozoriti na tveganje, ki ga uporaba zdravila pomeni za plod, imeti morajo negativen izvid testa nosečnosti in uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še najmanj 10 dni po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Prekinitiv zdravljenja s siponimodom

Po prekinitvi uporabe drugega modulatorja receptorja S1P so v redkih primerih poročali o hudem poslabšanju bolezni, kar vključuje ponovitev bolezni s povratnim učinkom. Upoštevati je treba možnost hudega poslabšanja bolezni po prekinitvi zdravljenja s siponimodom. Bolnike je treba opazovati glede znakov, ki bi lahko pomenili, da gre za hudo poslabšanje ali ponovitev visoke aktivnosti bolezni po prekinitvi uporabe siponimoda in po potrebi uvesti ustrezno zdravljenje.

Po prekinitvi zdravljenja s siponimodom ostane siponimod v krvi še do 10 dni. Uvedba drugih zdravil v tem obdobju pomeni sočasno izpostavljenost siponimodu.

Po prekinitvi uporabe siponimoda zaradi PML je priporočljivo spremljati bolnika glede razvoja vnetnega sindroma imunske obnove (PML-IRIS) (glejte poglavje zgoraj "Progresivna multifokalna levkoencefalopatija").

Pri veliki večini (90 %) bolnikov s sekundarno progresivno multiplo sklerozo se število limfocitov vrne v okvir normalnih vrednosti v 10 dneh po prekinitvi zdravljenja. Rezidualni farmakodinamični učinki zdravila, kot je učinek zniževanja števila perifernih limfocitov, pa lahko vztrajajo še 3 do 4 tedne po prejemu zadnjega odmerka. Pri uporabi imunosupresivov v tem obdobju lahko pride do aditivnega učinka na imunski sistem, zato je previdnost potrebna še 3 do 4 tedne po prejemu zadnjega odmerka.

Vpliv na izvide hematoloških preiskav

Siponimod znižuje število limfocitov v krvi tako, da se ti prerazporedijo v sekundarne limfatične organe, zato pri bolnikih, ki jemljejo siponimod, določanja števila limfocitov v periferni krvi ni mogoče uporabljati za oceno stanja posameznih podskupin limfocitov. Zaradi znižanega števila cirkulirajočih limfocitov je za laboratorijske preiskave, ki vključujejo uporabo cirkulirajočih mononuklearnih celic, potrebna večja količina krvi.

Pomožne snovi

Tablete vsebujejo sojin lecitin. Bolniki s preobčutljivostjo na arašide ali sojo ne smejo jemati siponimoda (glejte poglavje 4.3).

Tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antineoplastična, imunomodulatorna ali imunosupresivna zdravila

Uporabe siponimoda v kombinaciji z antineoplastičnimi, imunomodulatornimi ali imunosupresivnimi zdravili niso proučevali. Zaradi tveganja za aditivne učinke na imunski sistem je potrebna previdnost

pri sočasni uporabi takih zdravil in v prvih nekaj tednih po prekinitvi odmerjanja katerega od teh zdravil (glejte poglavje 4.4).

Zaradi trajanja imunosupresivnega delovanja alemtuzumaba in njegovih lastnosti, ki so opisane v informacijah o zdravilu, po zdravljenju z alemtuzumabom ni priporočeno začeti zdravljenja s siponimodom, razen če koristi takega zdravljenja nedvomno presegajo tveganja pri posameznem bolniku (glejte poglavje 4.4).

Antiaritmiki, zdravila, ki podaljšujejo interval QT, zdravila, ki lahko znižajo srčno frekvenco

V času uvajanja se zaradi možnosti aditivnega učinka na srčno frekvenco siponimoda ne sme sočasno uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo antiaritmike razreda Ia (na primer kinidin ali prokainamid) ali razreda III (na primer amiodaron ali sotalol), zdravila, ki podaljšujejo interval QT in imajo že znane aritmogene lastnosti, zaviralce kalcijevih kanalčkov, ki znižujejo srčno frekvenco (kot sta verapamil ali diltiazem), ali druga zdravila, ki lahko znižajo srčno frekvenco (na primer ivabradin ali digoksin) (glejte poglavje 4.4). O sočasni uporabi navedenih zdravil in siponimoda ni na voljo nobenih podatkov. V času uvajanja zdravljenja je sočasna uporaba teh učinkovin lahko povezana s hudo bradikardijo in srčnim blokom. Bolnikom, ki se že zdravijo z navedenimi učinkovinami, se zaradi možnosti aditivnega učinka na srčno frekvenco zdravljenja s siponimodom načeloma ne sme uvesti (glejte poglavje 4.4). Če je pri bolniku predvideno zdravljenje s siponimodom, se je treba posvetovati s kardiologom glede zamenjave navedenih zdravil z zdravili, ki ne znižujejo srčne frekvence, oziroma glede ustreznega spremljanja bolnika v času uvajanja zdravljenja.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta

Zaradi možnosti aditivnega delovanja na srčno frekvenco je pri uvajanju zdravljenja s siponimodom pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce adrenergičnih receptorjev beta, potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki prejemajo siponimod v stabilnem odmerku, je mogoče uvesti zdravljenje z zaviralcem adrenergičnih receptorjev beta.

V posebni farmakodinamični/varnostni študiji so ocenjevali negativni kronotropni učinek sočasne uporabe siponimoda in propranolola. Dodajanje propranolola siponimodu v stanju dinamičnega farmakokinetičnega/farmakodinamičnega ravnovesja je sprožilo manj izrazite negativne kronotropne učinke (ki so bili manjši od aditivnih) kot dodajanje siponimoda propranololu v stanju dinamičnega farmakokinetičnega/farmakodinamičnega ravnovesja (z aditivnim učinkom na srčno frekvenco).

Cepljenje

Uporaba živih atenuiranih cepiv lahko pomeni povečano tveganje za okužbe in se ji je treba pri bolnikih izogibati v času jemanja siponimoda in 4 tedne po zaključku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Cepljenja so lahko manj učinkovita, če jih bolnik prejme v času zdravljenja s siponimodom ali v 4 tednih po zaključku zdravljenja. Učinkovitost cepljenja domnevno ni zmanjšana, če bolnik zdravljenje s siponimodom prekine en teden pred cepljenjem in z zdravljenjem ne začne še 4 tedne po cepljenju. V študiji zdravih prostovoljcev faze I, kjer so preučevali sočasno uporabo siponimoda in dveh reprezentativnih cepiv, se je pokazalo, da sočasno zdravljenje s siponimodom in cepivom proti gripi, oziroma krajša prekinitev zdravljenja (od 10 dni pred cepljenjem do 14 dni po cepljenju) zmanjša stopnjo odziva cepiva proti gripi (približno 15 % do 30 % nižje) v primerjavi s placebom, medtem ko učinkovitost cepiva PPV 23 pri sočasnem zdravljenju s siponimodom ni bila zmanjšana (glejte poglavje 4.4).

Potencial drugih zdravil za vplivanje na farmakokinetiko siponimoda

Najpomembnejši encim za presnovo siponimoda je citokrom P450 (CYP2C9), ki predstavlja 79,5% presnove pri obsežnih presnavljalcih z genotipom CYP2C9*1*1. Preostalo izločanje siponimoda iz organizma pripisujejo različnim drugim citokromom, od katerih je vsak odgovoren za manjši delež izločanja.

Zaviralci CYP2C9

Sočasna uporaba siponimoda z zdravili, ki zmerno ali močno zavirajo CYP2C9, ni priporočena, ker v tem primeru predvidoma pride do 2-kratnega oziroma 4-kratnega klinično pomembnega povečanja izpostavljenosti siponimodu.

Sočasno odmerjanje flukonazola (zmernega zaviralca CYP2C9/dvojnega zaviralca CYP3A4) v odmerku 200 mg na dan v stanju dinamičnega ravnovesja in enkratnega odmerka siponimoda 4 mg je pri zdravih prostovoljcih z genotipom CYP2C9*1*1 povzročilo dvakratno povečanje površine pod krivuljo (AUC) siponimoda. Po podatkih vrednotenja potenciala za interakcije s pomočjo farmakokinetičnega modeliranja na osnovi fizioloških procesov je mogoče pričakovati največ 2,2-kratno povečanje AUC pri odmerjanju katere koli vrste zmernega zaviralca CYP2C9 glede na genotip CYP2C9.

Induktorji CYP2C9 in CYP3A4

Siponimod se lahko uporablja v kombinaciji z večino vrst induktorjev CYP2C9 in CYP3A4. Zaradi pričakovanega zmanjšanja izpostavljenosti siponimodu pa je v primeru zdravljenja v kombinaciji z naslednjimi zdravili treba pretehtati primernost in možne koristi zdravljenja:

- z dvojnimi močnimi induktorji CYP3A4/zmernimi induktorji CYP2C9 (kot sta rifampicin in karbamazepin) pri vseh bolnikih ne glede na genotip. Pri osebah z genotipom CYP2C9*1*1 je sočasno odmerjanje siponimoda v odmerku 2 mg in rifampicina v odmerku 600 mg zmanjšalo $AUC_{\text{tau,ss}}$ siponimoda za 57 % in znižalo njegovo $C_{\text{max,ss}}$ za 45 %.
- z zmernimi induktorji CYP3A4 (kot sta efavirenz in modafinil) pri bolnikih z genotipom CYP2C9*1*3 ali *2*3. Najizrazitejše zmanjšanje izpostavljenosti siponimodu ($AUC_{\text{tau,ss}}$ za 35 % in $C_{\text{max,ss}}$ za 39 %) se predvidoma pojavi v primeru sočasnega odmerjanja siponimoda v odmerku 1 mg na dan in efavirena v odmerku 600 mg na dan pri bolnikih z genotipom CYP2C9*1*3 v primerjavi z bolniki z genotipom CYP2C9*1*1, ki prejema priporočeni odmerek 2 mg siponimoda brez sočasnega odmerjanja drugih zdravil. O uporabi siponimoda v kombinaciji z zmernimi induktorji CYP3A4 ni na voljo kliničnih podatkov.

Peroralni kontraceptivi

Sočasno odmerjanje s siponimodom ni pokazalo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko in farmakodinamiko kombiniranih peroralnih kontraceptivov, ki vsebujejo etinilestradiol in levonorgestrel, kar pomeni, da so preiskovani peroralni kontraceptivi ob zdravljenju s siponimodom ohranili svojo učinkovitost.

S peroralnimi kontracepcijskimi sredstvi, ki vsebujejo druge progestogene, niso izvedli študij medsebojnega delovanja, vendar ni pričakovati, da bi siponimod vplival na učinkovitost preoralnih kontraceptivov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi / kontracepcija pri ženskah

Uporaba siponimoda je kontraindicirana pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije (glejte poglavje 4.3). Zato morajo ženske v rodni dobi pred začetkom zdravljenja s siponimodom opraviti nosečnostni test, ki mora biti negativen, ženske pa je treba opozoriti na resno tveganje za plod. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo v času zdravljenja in še najmanj deset dni po prejemu zadnjega odmerka siponimoda (glejte poglavje 4.4).

Posebni ukrepi so opisani tudi v Kontrolnem seznamu za zdravnika. Ti ukrepi morajo biti izvedeni pred predpisovanjem siponimoda bolnicam in tudi med zdravljenjem.

Pri prekinitvi zdravljenja s siponimodom zaradi načrtovanja nosečnosti je treba upoštevati možnost ponovne aktivacije bolezni (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Podatkov o uporabi siponimoda pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale s siponimodom povzročeno embriotoksičnost in fetotoksičnost pri podganah in kuncih ter teratogenost pri podganah, kar vključuje smrt zarodka in ploda ter skeletne in visceralne malformacije pri ravni izpostavljenosti, ki je primerljiva z izpostavljenostjo pri ljudeh ob odmerjanju 2 mg na dan (glejte poglavje 5.3). Poleg tega klinične izkušnje z uporabo drugega modulatorja receptorja za sfingozin-1-fosfat (S1P) kažejo 2-kratno povečanje tveganja za pomembne prirojene nepravilnosti pri odmerjanju zdravila v času nosečnosti v primerjavi s pogostnostjo teh nepravilnosti v splošni populaciji.

Zato je uporaba siponimoda v času nosečnosti kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Z jemanjem siponimoda je treba prenehati najmanj 10 dni pred načrtovanjem nosečnosti (glejte poglavje 4.4). Če ženska v času zdravljenja zanosi, mora prekiniti uporabo siponimoda. Ženske je treba opozoriti na tveganje za škodljive učinke zdravljenja na plod in izvesti ultrazvočne preiskave.

Dojenje

Ni znano, ali se siponimod ali njegovi poglavitni presnovki izločajo v materino mleko. Siponimod in njegovi presnovki se izločajo v mleko pri podganah. Siponimoda se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Vpliva siponimoda na plodnost pri ljudeh niso ovrednotili. Siponimod ni vplival na moške reproduktivne organe pri podganah in opicah ali na parametre plodnosti pri podganah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Siponimod nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ker pa se v času uvajanja zdravljenja s siponimodom pri bolnikih občasno lahko pojavlja omotičnost, bolniki prvi dan po uvedbi zdravljenja s siponimodom ne smejo voziti in upravljati strojev (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Varnostni profil siponimoda temelji na podatkih iz osnovne klinične študije. Najpogostejša neželena učinka, ugotovljena v osnovnem delu študije A2304, sta bila glavobol (15 %) in hipertenzija (12,6 %). Z varnostjo povezani podatki iz podaljšanja dolgoročne študije A2304 so skladni z varnostnim profilom, ki so ga opažali v osnovnem delu.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

V okviru posameznega organskega sistema so neželeni učinki navedeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši navedeni najprej. Pri tem ustrezna kategorija pogostnosti posameznega neželenega učinka temelji na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2 Tabelarični seznam neželenih učinkov

Infekcijske in parazitske bolezni	
pogosti	herpes zoster
redki	progresivna multifokalna levkoencefalopatija
pogostnost neznana	kriptokokni meningitis
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
pogosti	melanocitni nevus bazalnocelični karcinom
občasni	ploščatocelični karcinom maligni melanom
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
pogosti	limfopenija
Bolezni imunskega sistema	
redki	vnetni sindrom imunske obnove (IRIS)
Bolezni živčevja	
zelo pogosti	glavobol
pogosti	omotičnost epileptični napad tremor
Očesne bolezni	
pogosti	makularni edem
Srčne bolezni	
pogosti	bradikardija atrioventrikularni blok (prve in druge stopnje)
Žilne bolezni	
zelo pogosti	hipertenzija
Bolezni prebavil	
pogosti	navzea diareja
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti	bolečine v okončinah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	periferni edemi astenija
Preiskave	
zelo pogosti	zvišane vrednosti testov delovanja jeter
pogosti	znižane vrednosti parametrov pljučne funkcije

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

V klinični študiji faze III pri bolnikih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo je bila pri uporabi siponimoda celokupna pogostnost okužb podobna kot pri uporabi placeba (49,0 % v primerjavi z 49,1 %), vendar so poročali o večji pogostnosti okužbe s herpes zoster pri bolnikih, ki so prejeli siponimod (2,5 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (0,7 %).

Pri uporabi siponimoda je prišlo do primerov meningitisa ali meningoencefalitisa, ki jih povzroča virus varicella zoster [VZV]), pojavili pa so se kadar koli v času zdravljenja. Pri uporabi siponimoda so poročali tudi o primerih kriptokoknega meningitisa (glejte poglavje 4.4).

Makularni edem

O makularnem edemu so pogosteje poročali pri bolnikih, ki so prejeli siponimod (1,8 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (0,2 %). Čeprav je do večine primerov prišlo v prvih 3-4 mesecih po začetku zdravljenja, so o nekaj primerih poročali tudi pri bolnikih, ki so siponimod prejeli več kot 6 mesecev (glejte poglavje 4.4). Pri nekaterih bolnikih je prišlo do zamegljenega vida ali zmanjšanja

vidne ostrine, pri drugih pa ni bilo simptomov, diagnozo so jim postavili pri rutinskem oftalmološkem pregledu. Po prekinitvi zdravljenja se je stanje večinoma spontano izboljšalo ali pa je makularni edem povsem izzvenel. Tveganja za ponovitev bolezni po ponovni uvedbi zdravila niso ovrednotili.

Bradiaritmija

Uvajanje zdravljenja s siponimodom povzroči prehodno znižanje srčne frekvenca, lahko pa je povezano tudi z upočasnitvijo atrioventrikularnega prevajanja (glejte poglavje 4.4). O bradikardiji so poročali pri 6,2 % bolnikov, ki so prejeli siponimod, v primerjavi s 3,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo, o atrioventrikularnem bloku pa so poročali pri 1,7 % bolnikov, ki so prejeli siponimod, v primerjavi z 0,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.4).

Največje znižanje srčne frekvenca opazajo v prvih 6 urah po prejemu odmerka.

V fazi začetnega odmerjanja so opazili prehodno, od odmerka odvisno znižanje srčne frekvenca, ki je doseglo plato pri odmerkih ≥ 5 mg. Bradikardične dogodke (atrioventrikularni blok in sinusne zastoje) so odkrivali z večjo pogostostjo pri bolnikih, ki so prejeli siponimod, kot pri tistih, ki so prejeli placebo.

Do večine atrioventrikularnih blokov in sinusnih zastojev je prišlo pri odmerjanju, ki je presegalo prejetje terapevtskega odmerka 2 mg, pojavnost pa je bila opazno višja v pogojih odmerjanja brez titriranja odmerka kot v pogojih, ki so vključevali titriranje odmerka.

Znižanje srčne frekvenca, ki jo povzroči siponimod, je mogoče odpravljati z dajanjem atropina ali izoprenalina.

Testi delovanja jeter

Pri bolnikih z multiplo sklerozo, ki so prejeli siponimod, so poročali o zvišanih vrednostih jetrnih encimov (večinoma o zvišani vrednosti alanin- aminotransferaze, ALT). V študiji faze III pri bolnikih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo so zvišane vrednosti testov delovanja jeter opazili pogostejše pri bolnikih, ki so prejeli siponimod (11,3 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (3,1 %), pri čemer je šlo večinoma za zvišane vrednosti jetrnih aminotransferaz (ALT/AST) in gama-glutamilttransferaze (GT). Do zvišanih vrednosti je večinoma prišlo v 6 mesecih po začetku zdravljenja. Vrednosti ALT so se normalizirale v približno enem mesecu po prekinitvi zdravljenja s siponimodom (glejte poglavje 4.4).

Krvni tlak

V klinični študiji faze III pri bolnikih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo so o hipertenziji pogostejše poročali pri bolnikih, ki so prejeli siponimod (12,6 %), kot pri tistih, ki so prejeli placebo (9,0 %). Pri zdravljenju s siponimodom je prišlo do zvišanja sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka kmalu po začetku zdravljenja, do največjega učinka je prišlo po približno 6 mesecih zdravljenja (do zvišanja sistoličnega tlaka za 3 mmHg, diastoličnega pa za 1,2 mmHg), kasneje pa so vrednosti ostale stabilne. Z nadaljevanjem zdravljenja se je ta učinek ohranjal.

Epileptični napadi

V klinični študiji faze III pri bolnikih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo so o epileptičnih napadih poročali pri 1,7 % bolnikov, ki so prejeli siponimod, v primerjavi z 0,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Respiratorni učinki

Pri zdravljenju s siponimodom so opazili rahlo zmanjšanje vrednosti forsiranega ekspiracijskega volumna v prvi sekundi (FEV₁) in difuzijske kapacitete pljuč za ogljikov monoksid (DLCO). V klinični študiji faze III pri bolnikih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo je po 3 in po 6 mesecih zdravljenja znašala v skupini s siponimodom povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti FEV₁ -0,1 l pri vsakem od obeh terminov opazovanja, v skupini s placebom pa do sprememb ni prišlo. Pri bolnikih, ki so prejeli siponimod in so imeli katero od respiratornih bolezni, kot sta kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) ali astma, so bile te spremembe nekoliko večje (povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti FEV₁ je bila približno 0,15 l). Pri kroničnem

zdravljenju se to zmanjšanje ni odrazilo s pojavljanjem klinično pomembnih neželenih dogodkov in ni bilo povezano s povečanjem obsega poročil o kašlju ali dispneji (glejte poglavje 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri zdravih prostovoljcih so na osnovi pojavljanja simptomatske bradikardije po odmerjanju enkratnega odmerka 75 mg ugotovili, da je najvišji enkratni odmerek, ki ga človek prenaša, 25 mg. Pri nekaj preiskovancih, ki so 3 do 4 dni nenamerno prejemali odmerke do 200 mg na dan, je prišlo do asimptomatskega blagega do zmerne prehodnega zvišanja vrednosti testov delovanja jeter.

Pri enem bolniku (z anamnezo depresije), ki je vzel 84 mg siponimoda, je prišlo do rahlega zvišanja vrednosti jetrnih aminotransferaz.

Če do prevelikega odmerjanja pride pri prvi izpostavljenosti siponimodu ali v fazi titriranja odmerka siponimoda, je pomembno bolnika opazovati glede znakov in simptomov bradikardije, kar lahko vključuje opazovanje preko noči. Bolniku je treba redno meriti frekvenco pulza in krvni tlak ter pridobivati elektrokardiogram (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Specifičnega antidota za siponimod ni. Niti dializa niti izmenjava plazme ne omogočata odstranitve pomembne količine siponimoda iz telesa.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, modulatorji sfingozin-1-fosfatnega receptorja (S1P), oznaka ATC: L04AE03

Mehanizem delovanja

Siponimod je modulator receptorja za sfingozin-1-fosfat (S1P). Siponimod se selektivno veže na dva od petih receptorjev, sklopljenih s proteinom G (G-protein-coupled receptors - GPCR) za S1P, in sicer na receptorja S1P1 in S1P5. Siponimod na receptorjih S1P1 na limfocitih deluje kot funkcionalni antagonist in tako preprečuje izstop limfocitov iz bezgavk, kar zmanjša obseg ponovnega vstopa limfocitov T v centralni živčni sistem (CŽS), to pa zmanjša obseg vnetja v centralnem živčevju.

Farmakodinamični učinki

Znižanje števila limfocitov v periferni krvi

Siponimod inducira od odmerka odvisno znižanje števila limfocitov v periferni krvi v 6 urah po prejemu prvega odmerka, ker povzroči reverzibilno sekvestracijo limfocitov v limfatičnem tkivu.

Z nadaljevanjem vsakodnevne odmerjanja se število limfocitov še naprej znižuje in doseže srednjo najnižjo vrednost števila limfocitov (z 90-odstotnim intervalom zaupanja) približno 0,560 (0,271-1,08) celic/nl pri običajnem bolniku s sekundarno progresivno multiplo sklerozo in z genotipom CYP2C9*1*1 ali *1*2, ki ni Japonec, kar ustreza 20-30 % izhodiščne vrednosti. Ob vsakodnevne odmerjanju ostaja število limfocitov znižano.

Pri veliki večini (90 %) bolnikov s sekundarno progresivno multiplo sklerozo se število limfocitov vrne v okvir normalnih vrednosti v 10 dneh po prekinitvi zdravljenja. Po prekinitvi zdravljenja s siponimodom lahko rezidualni učinek na znižanje števila perifernih limfocitov vztraja še 3 do 4 tedne po prejemu zadnjega odmerka.

Srčna frekvenca in srčni ritem

Na začetku zdravljenja siponimod povzroča prehodno znižanje srčne frekvenca in upočasnitev atrioventrikularnega prevajanja (glejte poglavji 4.4 in 4.8), kar omogoča mehanizem delovanja z aktivacijo z G-proteinom aktiviranega navznoter usmerjevalnega kalijevega kanalčka (G-protein activated inwardly rectifying K⁺ channel - GIRK) s pomočjo stimulacije receptorja S1P1, ki povzroči hiperpolarizacijo in zmanjšano vzdražnost celic. Zaradi funkcionalnega antagonizma na receptorjih S1P1 lahko začetna titracija siponimoda sčasoma densenzibilizira kanalčke GIRK, dokler ni dosežen vzdrževalni odmerek.

Zmožnost podaljševanja intervala QT

Učinek terapevtskih (2 mg) in supratrapevtskih (10 mg) odmerkov siponimoda na repolarizacijo srca so proučevali v podrobni študiji intervala QT. Rezultati ne kažejo na aritmogeni potencial siponimoda zaradi podaljševanja intervala QT. Siponimod je podaljšal vrednost korigiranega (za vrednost pri uporabi placeba) in na izhodiščno vrednost prilagojenega povprečja trajanja QTcF ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) za več kot 5 ms z največjim povprečnim učinkom 7,8 ms (pri odmerku 2 mg) oziroma 7,2 ms (pri odmerku 10 mg) pri meritvi 3 ure po odmerjanju. Zgornja meja enostranskega 95-odstotnega intervala zaupanja za $\Delta\Delta\text{QTcF}$ ob vseh časih opazovanja je ostala manj kot 10 ms. Pri kategorični analizi niso odkrili nobene vrednosti z zdravljenjem povzročenega trajanja intervala QTc nad 480 ms, nobenega podaljšanja intervala QTc od izhodišča za več kot 60 ms in nobene korigirane ali nekorrigirane vrednosti razmerja QT/QTc, ki bi presežala 500 ms.

Pljučna funkcija

Zdravljenje z enkratnim ali večkratnim odmerjanjem siponimoda 28 dni ni bilo povezano s klinično pomembnim povečanjem upora v dihalnih poteh glede na izmerjene vrednosti forsiranega ekspiracijskega volumna v prvi sekundi (FEV₁) in pretoka zraka med forsiranim izdihom (forced expiratory flow - FEF) pri izdihovanju 25 do 75 % forsirane vitalne kapacitete (FEF_{25-75%}). Pri enkratnem odmerjanju neterapevtskih odmerkov (>10 mg) so opazili rahel trend zmanjševanja FEV₁. Večkratno odmerjanje siponimoda je bilo povezano z blago do zmerno izraženimi spremembami FEV₁ in FEF_{25-75%}, pri čemer te spremembe niso bile odvisne od višine odmerka ali časa odmerjanja preko dneva in niso bile povezane s kliničnimi znaki povečanega upora v dihalnih poteh.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost siponimoda so raziskovali v študiji faze III z vrednotenjem enkrat dnevnega odmerjanja 2 mg zdravila bolnikom s sekundarno progresivno multiplo sklerozo.

Študija A2304 (EXPAND) pri bolnikih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo

Osnovni del študije A2304 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija faze III, katere potek je bil odvisen od dogodkov in trajanja spremljanja bolnikov, ki so imeli sekundarno progresivno multiplo sklerozo z dokumentiranimi dokazi napredovanja bolezni v

predhodnih dveh letih brez zagonov oziroma neodvisno od njih, pri katerih ni bilo znakov za zagon v zadnjih 3 mesecih pred vključitvijo v študijo, njihova ocena na razširjeni lestvici statusa invalidnosti (Expanded Disability Status Scale - EDSS) pa je bila ob vstopu v študijo od 3,0 do 6,5. Mediana ocene EDSS ob izhodišču je bila 6,0. Bolniki, ki so bili stari več kot 61 let, niso bili vključeni v študijo. Kar zadeva aktivnost bolezni, so znaki, ki so značilni za vnetno aktivnost pri sekundarno progresivni multipli sklerozi, lahko povezani z zagonom ali s slikovnimi preiskavami (kar pomeni prisotnost lezij T1 po ojačitvi z gadolinijem (Gd) ali aktivnih [novih ali povečanih] lezij T2).

Bolniki so bili v razmerju 2:1 randomizirani tako, da so enkrat na dan prejeli bodisi siponimod 2 mg ali placebo. Klinično vrednotenje so izvajali pri presejalnem postopku (screening), nato pa vsake 3 mesece in v času zagona. Presajo z magnetnoresonančnim (MR) slikanjem so izvedli pri presejalnem postopku in nato vsakih 12 mesecev.

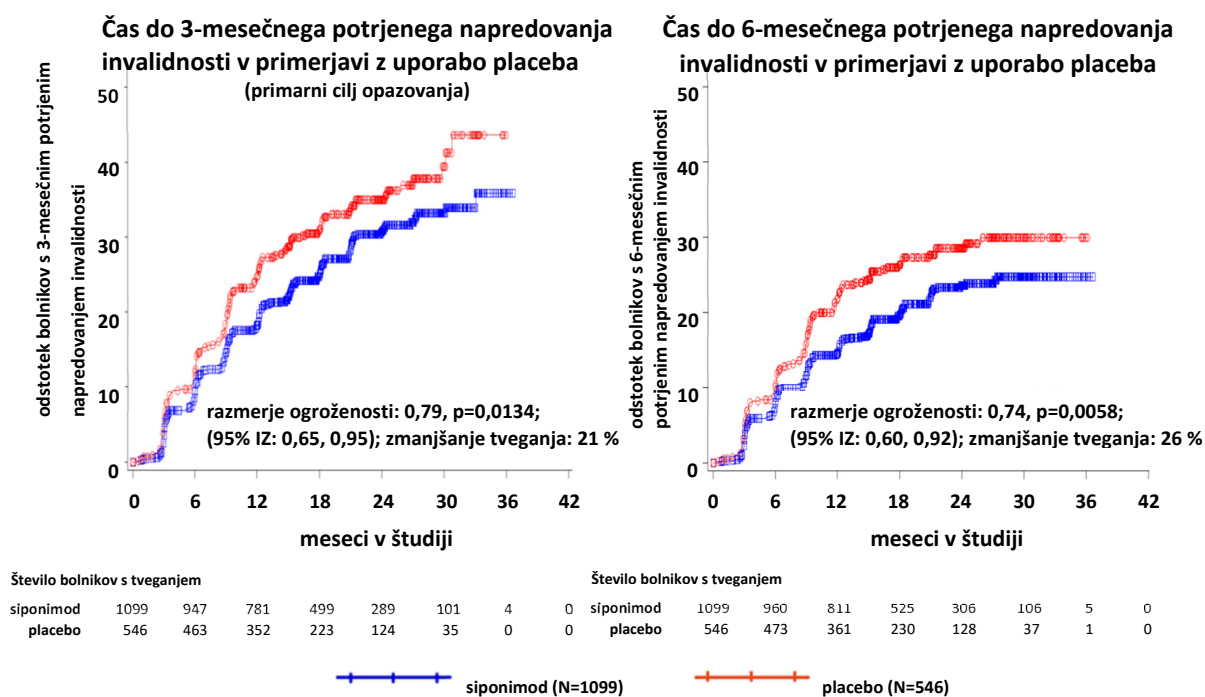
Primarni cilj opazovanja v študiji je bil čas do 3-mesečnega potrjenega napredovanja invalidnosti, pri čemer je bilo napredovanje opredeljeno kot zvišanje ocene EDSS od izhodiščne za najmanj 1 točko (oziroma zvišanje za 0,5 točke pri bolnikih z izhodiščno oceno EDSS 5,5 ali več), ki je vztrajalo 3 mesece. Ključna sekundarna cilja opazovanja sta bila čas do 3-mesečnega potrjenega poslabšanja za najmanj 20 % od izhodiščne vrednosti ocene pri testu hoje T25W (timed 25-foot walk test) in sprememba velikosti lezij T2 od izhodišča. Med drugimi sekundarnimi cilji opazovanja so bili čas do 6-mesečnega potrjenega napredovanja invalidnosti, odstotna sprememba prostornine možganov in kazalci vnetne aktivnosti bolezni (pogostnost zagonov, preračunana na eno leto, lezije na MR posnetkih). Sprememba ocene hitrosti kognitivnega procesiranja pri izvajanju testa kodiranja (Symbol Digit Modalities Test - SDMT) je bila eksploratorni cilj opazovanja.

Trajanje študije je bila spremenljivka pri posameznem bolniku (mediano trajanje študije je bilo 21 mesecev, od 1 dan do 37 mesecev).

Študija je vključevala randomizacijo 1651 bolnikov, tako da so prejeli bodisi siponimod 2 mg (N=1105) ali placebo (N=546); študijo je zaključilo 82 % bolnikov, ki so prejeli siponimod, in 78 % tistih bolnikov, ki so prejeli placebo. Mediana starosti je bila 49 let, mediana trajanja bolezni 16 let in mediana ocene EDSS ob izhodišču 6,0. 64 % bolnikov ni imelo nobenega zagona v 2 letih pred vstopom v študijo in 76 % bolnikov ni imelo nobene lezije po ojačitvi z gadolinijem na izhodiščnem MR posnetku. 78 % bolnikov je že prej prejemale zdravlila zaradi multiple skleroze.

Čas do nastopa 3-mesečnega in 6-mesečnega potrjenega napredovanja invalidnosti je bil pri uporabi siponimoda statistično značilno podaljšan, in sicer je bilo tveganje za 3-mesečno potrjeno napredovanje invalidnosti zmanjšano za 21 % v primerjavi z uporabo placeba (razmerje ogroženosti [hazard ratio - HR] 0,79, $p=0,0134$), tveganje za 6-mesečno potrjeno napredovanje bolezni pa je bilo zmanjšano za 26 % v primerjavi z uporabo placeba (razmerje ogroženosti 0,74, $p=0,0058$).

Slika 1 Bolniki s 3-mesečnim in 6-mesečnim potrjenim napredovanjem invalidnosti na osnovi ocene EDSS - Kaplan-Meierjeve krivulje (podatki bolnikov za celotno analizo (full analysis set), študija A2304)



Preglednica 3 Klinični parametri in izvidi MR slikanja v študiji A2304

Cilji opazovanja	A2304 (EXPAND)	
	siponimod 2 mg (n=1099)	placebo (n=546)
Klinični cilji opazovanja		
Primarni cilj opazovanja za oceno učinkovitosti: delež bolnikov s 3-mesečnim potrjenim napredovanjem invalidnosti (primarni cilj opazovanja)	26,3 %	31,7 %
zmanjšanje tveganja ¹	21 % (p=0,0134)	
delež bolnikov s 3-mesečnim potrjenim 20-odstotnim podaljšanjem časa pri testu hoje (meritev časa za prehojeno razdaljo 25 čevljev (timed 25-foot walk test))	39,7 %	41,4 %
zmanjšanje tveganja ¹	6 % (p=0,4398)	
delež bolnikov s 6-mesečnim potrjenim napredovanjem invalidnosti	19,9 %	25,5 %
zmanjšanje tveganja ¹	26 % [(p=0,0058)] ⁶	
pogostost zagonov, preračunana na eno leto	0,071	0,152
zmanjšanje tveganja ²	55 % [(p<0,0001)] ⁶	
Cilji opazovanja pri slikanju z MR		
sprememba velikosti lezij T2 (mm ³) od izhodišča ³	+184 mm ³	+879 mm ³
razlika v spremembi velikosti lezij T2	-695 mm ³ (p<0,0001) ⁷	
odstotek spremembe prostornine možganov glede na izhodiščno (95-odstotni IZ) ³	-0,497 %	-0,649 %
razlika med odstotkoma spremembe prostornine možganov	0,152 % [(p=0,0002)] ⁶	
povprečno kumulativno število lezij T1 po ojačitvi z gadolinijem (Gd) (95-odstotni IZ) ⁴	0,081	0,596
zmanjšanje stopnje	86 % [(p<0,0001)] ⁶	
delež bolnikov s poslabšanjem ocene na testu kodiranja (Symbol Digit Modality Test) za 4 točke ⁵	16,0 %	20,9 %
zmanjšanje tveganja ¹	25 % [(p=0,0163)] ⁶	
¹ na osnovi Coxovega modeliranja podatkov o času do napredovanja		
² na osnovi modela ponavljajočih se dogodkov		
³ povprečje vrednosti v 12. in 24. mesecu		
⁴ do konca 24. meseca		
⁵ ocena potrjena po 6 mesecih		
⁶ [absolutna vrednost p za cilje opazovanja ni bila vključena v hierarhično testiranje in ni prilagojena na večkratnost testiranja]		
⁷ vrednost p ni potrditvena; postopek hierarhičnega testiranja so zaključili, preden je bil dosežen cilj opazovanja		

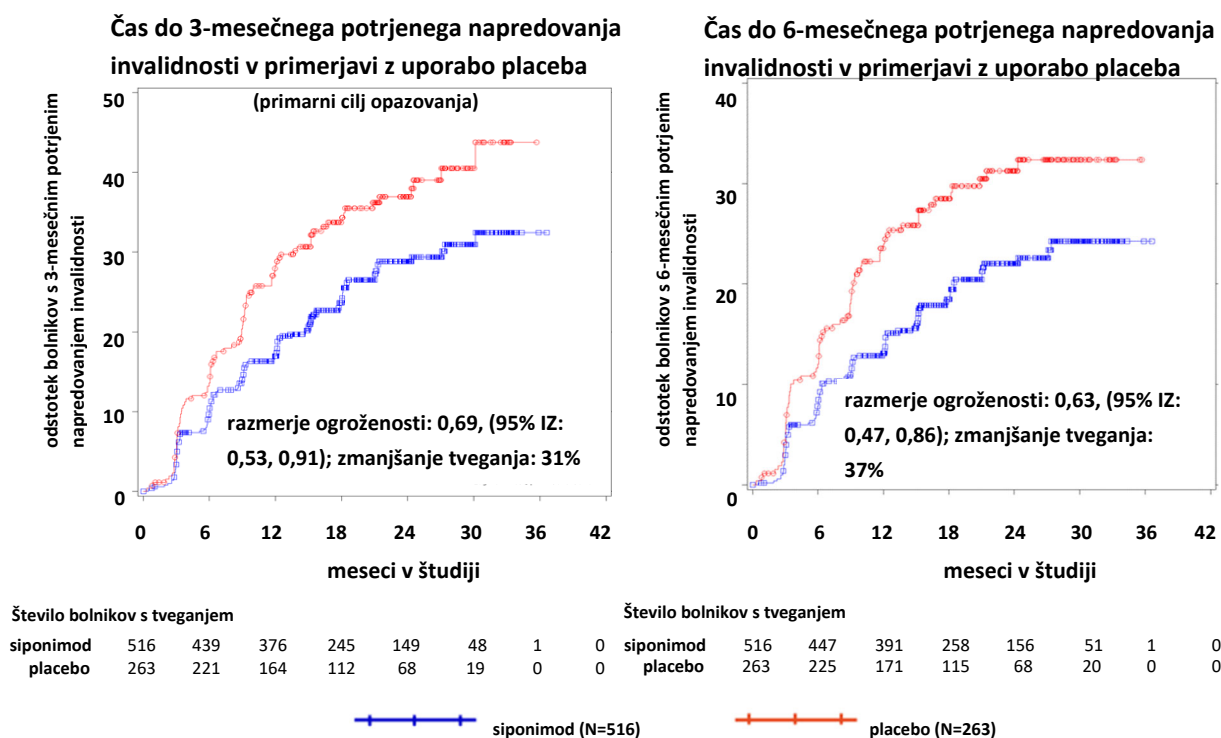
Rezultati študije kažejo variabilno, a dosledno zmanjšanje tveganja, izraženega s časom do 3-mesečnega in 6-mesečnega potrjenega napredovanja invalidnosti pri uporabi siponimoda v primerjavi z uporabo placeba v podskupinah po spolu, starosti, aktivnosti zagonov pred študijo, po izhodiščni aktivnosti bolezni glede na izvide MR slikanja, po trajanju bolezni in stopnji invalidnosti ob izhodišču.

V podskupini bolnikov (n=779) z aktivno boleznijo (ki so bili opredeljeni kot bolniki z zagonom v zadnjih 2 letih pred vstopom v študijo in/ali s prisotnostjo lezij T1 po ojačitvi z gadolinijem ob izhodišču) so bile značilnosti bolnikov ob izhodišču podobne kot pri celotni populaciji. Mediana

starosti je bila 47 let, mediana trajanja bolezni je bilo 15 let in mediana ocene EDSS ob izhodišču je bila 6,0.

Čas do nastopa 3-mesečnega in 6-mesečnega potrjenega napredovanja invalidnosti je bil pri bolnikih z aktivno boleznijo, ki so prejeli siponimod, statistično značilno podaljšan, in sicer je bil za 3-mesečno potrjeno napredovanje invalidnosti daljši za 31 % v primerjavi z uporabo placeba (razmerje ogroženosti 0,69; 95-odstotni IZ: 0,53, 0,91), za 6-mesečno potrjeno napredovanje invalidnosti pa je bil daljši za 37 % v primerjavi z uporabo placeba (razmerje ogroženosti 0,63; 95-odstotni IZ: 0,47, 0,86). Pogostnost (potrjenih) zagonov, preračunana na eno leto (annualised relapse rate - ARR), je bila manjša za 46 % (razmerje ARR 0,54; 95-odstotni IZ: 0,39, 0,77) v primerjavi z uporabo placeba. Relativno zmanjšanje kumulativnega števila lezij T1 po ojačitvi z gadolinijem v 24 mesecih je bilo 85 % (razmerje 0,155; 95-odstotni IZ: 0,104, 0,231) v primerjavi z uporabo placeba. Razlika v spremembi velikosti lezij T2 v primerjavi s placebom (povprečja vrednosti po 12 oziroma po 24 mesecih) je bila -1163 mm³ (95-odstotni IZ: -1484, -843 mm³), razlika v odstotku spremembe prostornine možganov v primerjavi s placebom (povprečja vrednosti po 12 oziroma po 24 mesecih) pa je bila 0,141 % (95-odstotni IZ: 0,020, 0,261 %).

Slika 2 Bolniki s 3-mesečnim in 6-mesečnim potrjenim napredovanjem invalidnosti na osnovi ocene EDSS - Kaplan-Meierjeve krivulje – podskupina z aktivno sekundarno progresivno multiplo sklerozo (podatki bolnikov za celotno analizo, študija A2304)



V podskupini bolnikov (n=827) brez znakov in simptomov aktivnosti bolezni (ki so bili opredeljeni kot bolniki brez zagona v zadnjih 2 letih pred vstopom v študijo in brez prisotnosti lezij T1 po ojačitvi z gadolinijem ob izhodišču) so bili učinki na 3-mesečno in 6-mesečno potrjeno napredovanje invalidnosti majhni (zmanjšanje tveganja je znašalo 7 % oziroma 13 %).

Post-hoc analiza študije A2304 (EXPAND) je pokazala, da se z uporabo siponimoda upočasnijo napredovanje invalidnosti do zvišanja ocene EDSS na $\geq 7,0$ (ocene, ki je ostala enaka do zaključka sodelovanja v študiji, torej do takrat, ko je bolnik potreboval invalidski voziček), kar je pomenilo zmanjšanje tveganja za 38 % (razmerje ogroženosti po Coxovem modelu: 0,62; 95-odstotni IZ: 0,41; 0,92). Kaplan-Meierjeva ocena odstotka bolnikov z napredovanjem invalidnosti do ocene EDSS $\geq 7,0$ po 24 mesecih je bila 6,97 % v skupini s siponimodom in 8,72 % v skupini s placebom. V podskupini bolnikov z aktivno sekundarno progresivno multiplo sklerozo (SPMS) se je tveganje zmanjšalo za 51 % (razmerje ogroženosti 0,49; 95-odstotni IZ: 0,27; 0,90), Kaplan-Meierjeva ocena po 24 mesecih

pa je bila 6,51 % v skupini s siponimodom in 8,69 % v skupini s placebo. Ker so ti rezultati eksploratorne narave, je pri njihovi interpretaciji potrebna previdnost.

Osnovnemu delu študije A2304 je sledilo odprto podaljšanje z eno samo študijsko skupino. Cilj podaljšanja študije je bil eksploratorne narave. Želeli so oceniti dolgoročno učinkovitost in varnost siponimoda v največ 7 letih nadaljnega zdravljenja. Od skupnega števila randomiziranih bolnikov, se jih je 68 % (n=1120) vključilo v podaljšanje, 29 % (n=485) pa jih je tudi zaključilo zdravljenje v podaljšanju študije A2304. Kaplan-Meierjeva ocena odstotka bolnikov s 6-mesečnim potrjenim napredovanjem invalidnosti po 108 mesecih je bila 64,7 % v skupini bolnikov, ki so ves čas prejeli siponimod in 68,4 % v skupini bolnikov, ki so po osnovnem delu študije s placebo prešli na prejetje siponimoda. Pri bolnikih z aktivno sekundarno progresivno multiplo sklerozo (SPMS) je bila Kaplan-Meierjeva ocena odstotka bolnikov s 6-mesečnim potrjenim napredovanjem invalidnosti po 108 mesecih 62,9 % v skupini bolnikov, ki so ves čas prejeli siponimod in 68,1 % v skupini bolnikov, ki so po osnovnem delu študije s placebo prešli na prejetje siponimoda.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s siponimodom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje multiple skleroze (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po večkratnem peroralnem odmerjanju siponimoda je čas, ki je potreben za doseganje najvišje koncentracije (C_{max}) v plazmi, (t_{max}) približno 4 ure (od: 2 do 12 ur). Siponimod se obsežno absorbira ($v \geq 70$ %, na osnovi v neskončnost ekstrapoliranih podatkov o količini radioaktivno označene učinkovine, ki se izloči z urinom, in o količini metabolitov v blatu). Absolutna peroralna biološka uporabnost siponimoda je približno 84 %. Pri odmerjanju 2 mg siponimoda enkrat na dan 10 dni so na 10. dan izmerili povprečno C_{max} 30,4 ng/ml in povprečno AUC_{tau} 558 h*ng/ml. Do stanja dinamičnega ravnovesja je prišlo po približno 6 dneh večkratnega odmerjanja siponimoda enkrat na dan.

Kljub podaljšanju t_{max} po prejemu enkratnega odmerka na 8 ur uživanje hrane ni vplivalo na sistemsko izpostavljenost siponimodu (C_{max} in AUC), zato se lahko siponimod jemlje ne glede na uživanje hrane (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Siponimod se porazdeli po tkivih v telesu s srednje velikim povprečnim volumnom porazdelitve 124 litrov. Pri ljudeh je izmerjena frakcija siponimoda v plazmi 68 %. Siponimod z lahkoto prehaja hematoencefalno bariero. Pri zdravih osebah in pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic se siponimod veže na proteine v $>99,9$ %.

Biotransformacija

Siponimod se obsežno presnavlja, pretežno s polimorfnim encimom CYP2C9 (79,5 % celotne presnove pri obsežnih presnavljalcih z genotipom CYP2C9*1*1), pri čemer je celokupni prispevek k izločanju siponimoda odvisen od genotipa in encimske aktivnosti. Preostalo izločanje siponimoda iz organizma pripisujejo različnim drugim citokromom, vključno s CYP3A4 (6,4 %), ki veljajo za manj pomembne pri vseh genotipih CYP2C9.

Farmakološka aktivnost poglavitnih dveh metabolitov M3 in M17 predvidoma ne prispeva h kliničnim učinkom in varnosti uporabe siponimoda pri ljudeh.

Rezultati raziskav *in vitro* kažejo, da siponimod in njegova poglavitna sistemska presnovka M3 in M17 pri odmerjanju terapevtskega odmerka 2 mg enkrat na dan ne kažejo potenciala za klinično

pomembno medsebojno delovanje z drugimi zdravili za nobenega od encimov CYP in prenašalcev, ki so jih raziskovali, tako da klinično raziskovanje pri tem ni potrebno.

Izločanje

Pri bolnikih z multiplo sklerozo je ocenjen navidezni sistemski očistek (CL/F) 3,11 l/h. Navidezni razpolovni čas izločanja siponimoda je približno 30 ur.

Siponimod se iz sistemskega krvnega obtoka izloča večinoma s presnavljanjem in nato izločanjem z žolčem oziroma blatom. V urinu niso zasledili nespremenjenega siponimoda.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili (drug-drug interaction - DDI)

Ugotovljen je bil vpliv zmernih zaviralcev CYP2C9 na izpostavljenost siponimodu in sicer pri prejetanju vzdrževalnega odmerka pri vseh genotipih CYP2C9 to pomeni do 2-kratno povečanje AUC in 1,6-kratno zvišanje C_{max} siponimoda. Pri uporabi močnih zaviralcev CYP2C9 medsebojno delovanje zdravil predvidoma povzroči 4-kratno povečanje izpostavljenosti v primerjavi z vrednostmi pri genotipu CYP2C9*1*1. Iz tega razloga sočasna uporaba zmerne ali močnega zaviralca CYP2C9 ni priporočena (glejte poglavje 4.5).

Sočasno odmerjanje klaritromicina (močnega zaviralca CYP3A4) v odmerku 500 mg na dan v stanju dinamičnega ravnovesja in enkratnega odmerka siponimoda 0,25 mg je pri zdravih prostovoljcih z genotipom CYP2C9*1*3 povzročilo 1,09-kratno povečanje AUC siponimoda, kar ni bilo klinično pomembno.

Linearnost

Po večkratnih odmerkih 0,3 mg do 20 mg enkrat dnevno se koncentracija siponimoda zvišuje na videz sorazmerno z višino odmerka.

Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja se vzpostavijo po približno 6 dneh odmerjanja enkrat na dan in ravni v stanju dinamičnega ravnovesja so približno 2 do 3-krat večje kot po prejemu začetnega odmerka. Z uporabo režima postopnega zviševanja odmerka je v 6 dneh mogoče doseči klinično terapevtski odmerek 2 mg siponimoda, nato pa so za doseganje plazemskih koncentracij v stanju dinamičnega ravnovesja potrebni še nadaljnji 4 dnevi odmerjanja zdravila.

Značilnosti pri posebnih skupinah bolnikov

Genotip CYP2C9

Genotip CYP2C9 vpliva na navidezni sistemski očistek (CL/F) siponimoda. Po podatkih dveh populacijskih farmakokinetičnih analiz osebe z genotipom CYP2C9*1*1 ali *1*2 delujejo kot obsežni presnavljalci, osebe z genotipom *2*2 ali *1*3 kot srednje obsežni presnavljalci in osebe z genotipom *2*3 ali *3*3 kot slabi presnavljalci. V primerjavi z osebami z genotipom CYP2C9*1*1, dosega osebe z genotipom CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 oziroma *3*3 za 20 %, 35-38 %, 45-48 % oziroma 74 % manjše vrednosti navideznega sistemskega očistka (CL/F). Zato je izpostavljenost siponimodu približno za 25 %, 61 %, 91 % oziroma 284 % večja pri osebah z genotipom CYP2C9*2*2, *1*3, *2*3 oziroma *3*3 kot pri osebah z genotipom *1*1 (glejte preglednico 4) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Obstajajo še drugi polimorfizmi CYP2C9, ki pa se pojavljajo manj pogosto. Farmakokinetike siponimoda pri takih osebah niso ovrednotili. Nekateri polimorfizmi, kot so *5, *6, *8 in *11, so povezani z zmanjšanjem ali odsotnostjo encimske funkcije. Ocenjujejo, da se aleli CYP2C9 *5, *6, *8 in *11 skupaj pojavljajo s pogostnostjo približno 10 % v populacijah afriškega porekla, približno v 2 % pri osebah latinskoameriškega/hispanškega porekla in pri <0,4 % pripadnikov bele in azijske rase.

Preglednica 4 Vpliv genotipa CYP2C9 na navidezni sistemski očistek (CL/F) in sistemsko izpostavljenost siponimodu

genotip CYP2C9	pogostnost pri belcih	ocenjen CL/F (l/h)	% v primerjavi s CL/F pri osebah s CYP2C9*1*1	% povečanja izpostavljenosti v primerjavi z osebami s CYP2C9*1*1
obsežni presnavljalci				
CYP2C9*1*1	62-65	3,1-3,3	100	-
CYP2C9*1*2	20-24	3,1-3,3	99-100	-
srednje obsežni presnavljalci				
CYP2C9*2*2	1-2	2,5-2,6	80	25
CYP2C9*1*3	9-12	1,9-2,1	62-65	61
slabi presnavljalci				
CYP2C9*2*3	1,4-1,7	1,6-1,8	52-55	91
CYP2C9*3*3	0,3-0,4	0,9	26	284

Starostniki

Rezultati populacijske farmakokinetične analize kažejo, da pri starejših bolnikih (starih 65 let in več) ni treba prilagajati odmerjanja. Bolnikov, ki so bili stari več kot 61 let, niso vključevali v klinične študije. Pri starostnikih je pri uporabi siponimoda potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

Spol

Rezultati populacijske farmakokinetične analize kažejo, da prilagajanje odmerjanja na osnovi spola ni potrebno.

Rasa/etnična pripadnost

Farmakokinetični parametri pri prejemu enkratnega odmerka se pri zdravih osebah niso razlikovali med Japonci in belci, kar kaže na to, da etnična pripadnost ne vpliva na farmakokinetiko siponimoda.

Okvara ledvic

Odmerjanja siponimoda ni treba prilagajati pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic. Povprečni razpolovni čas in C_{max} (celokupnega in nevezanega siponimoda) sta bila pri bolnikih s hudo okvaro ledvic podobna kot pri zdravih osebah. AUC celokupnega in nevezanega siponimoda sta bili nekoliko (za 23 do 33 %) večji kot pri zdravih osebah. Vpliva končne odpovedi ledvic ali hemodialize na farmakokinetiko siponimoda niso proučevali. Zaradi obsežne vezave siponimoda na proteine v plazmi (>99,9 %) hemodializa predvidoma ne vpliva na koncentracije celokupnega in nevezanega siponimoda in na osnovi navedenega prilagajanje odmerkov ni predvideno.

Okvara jeter

Bolniki s hudo okvaro jeter ne smejo uporabljati siponimoda (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ni treba prilagajati odmerkov. Pri proučevanju odmerjanja enkratnega odmerka 0,25 mg je bila vrednost farmakokinetičnega parametra AUC nevezanega siponimoda pri bolnikih z zmerno oziroma hudo okvaro jeter za 15 % oziroma 50 % večja kot pri zdravih osebah. Pri okvari jeter je bil povprečni razpolovni čas siponimoda nespremenjen.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri miših, podganah in opicah je siponimod močno vplival na limfatični sistem (limfopenija, atrofija limfatičnega tkiva in zmanjšanje protitelesnega odziva), kar se ujema z njegovim primarnim farmakološkim delovanjem na receptorje S1P1 (glejte poglavje 5.1).

Pri posameznih živalskih vrstah so bili toksični učinki, ki omejujejo odmerjanje, naslednji: nefrotoksičnost pri miših, vpliv na telesno maso pri podganah in neželeni učinki na centralno živčevje in prebavila pri opicah. Najpomembnejši tarčni organi glede toksičnosti pri glodalcih so vključevali

pljuča, jetra, ščitnico, ledvice in maternico oziroma nožnico. Pri opicah so poleg tega opazali učinke na mišice in kožo. Do teh toksičnih učinkov je prišlo pri sistemskih koncentracijah siponimoda, ki so pomenile več kot 30-krat večjo izpostavljenost na osnovi AUC kot pri ljudeh pri vzdrževalnem odmerjanju 2 mg na dan.

Siponimod ni izkazoval fototoksičnega potenciala ali potenciala za razvoj odvisnosti in ni bil genotoksičen niti *in vitro* niti *in vivo*.

Kancerogenost

V raziskavah kancerogenosti je siponimod pri miših induciral limfom, hemangiom in hemangiosarkom, pri podganjih samcih pa so opazali folikularni adenom in karcinom ščitnice. Te ugotovitve glede tumorjev so bodisi opredeljene kot specifične za miši ali pa jih je mogoče pripisati metabolni adaptaciji jeter pri posebno občutljivi vrsti podgan, njihov pomen za človeka pa je vprašljiv.

Vpliv na plodnost in sposobnost razmnoževanja

Siponimod do najvišjega testiranega odmerka, ki predstavlja približno 19-kratnik varnostne mejne vrednosti glede na sistemsko izpostavljenost (AUC) pri ljudeh pri odmerjanju 2 mg enkrat na dan, ni vplival na plodnost pri samcih in samicah podgan.

Znano, da je receptor, na katerega vpliva siponimod, (receptor za sfingozin-1-fosfat) vpleten v nastajanje žilja v času embriogeneze.

V študijah embriofetalnega razvoja pri podganah in kuncih je siponimod induciral embriotoksične učinke brez toksičnih učinkov na mater. Pri obeh vrstah je prišlo do povečane prenatalne umrljivosti. Pri podganah so opazili povečano število plodov z zunanjimi, skeletnimi in visceralnimi razvojnimi nepravilnostmi (npr. z volčjim žrelom in deformiranimi ključnicama, kardiomegalijo in edemi), pri kuncih pa so opazili predvsem skeletne in visceralne variacije pri plodu.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja, ki so jo izvajali na podganah, so pri mladičih opazili povečano število smrti (mrtvorojenost ali smrt pred 4. dnem po rojstvu) in prirojenih nepravilnosti (pri mladičih moškega spola urogenitalne malformacije in/ali manjšo anogenitalno razdaljo, pri mladičih obeh spolov pa edeme, otekanje mehkega tkiva lobanje in fleksijo zadnjih okončin).

Ravni izpostavljenosti (AUC) pri ustreznih ravneh odmerjanja brez pomembnih neželenih učinkov (no-observed-adverse-effect level - NOAEL) na embriofetalni razvoj (pri podganah in kuncih) in prenatalni ter postnatalni razvoj (pri podganah) so bile nižje od sistemske izpostavljenosti (AUC) pri človeku pri odmerjanju 2 mg enkrat na dan, zato pri tem ni varnostnega roba.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Mayzent 0,25 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
krospovidon
glicerildibehenat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Obloga tablete

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
smukec
sojin lecitin
ksantan gumi

Mayzent 1 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
krospovidon
glicerildibehenat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Obloga tablete

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
smukec
sojin lecitin
ksantan gumi

Mayzent 2 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
krospovidon
glicerildibehenat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Obloga tablete

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
smukec
sojin lecitin
ksantan gumi

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Mayzent 0,25 mg filmsko obložene tablete

Titracijska pakiranja z 12 filmsko obloženimi tabletami v PA/al/PVC/al pretisnem omotu v zloženki. Pakiranja s 84 ali 120 filmsko obloženimi tabletami v PA/al/PVC/al pretisnih omotih.

Mayzent 1 mg filmsko obložene tablete

Pakiranja z 28 ali 98 filmsko obloženimi tabletami v PA/al/PVC/al pretisnih omotih.

Mayzent 2 mg filmsko obložene tablete

Pakiranja z 14, 28 ali 98 filmsko obloženimi tabletami v PA/al/PVC/al pretisnih omotih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mayzent 0,25 mg filmsko obložene tablete

EU/1/19/1414/001
EU/1/19/1414/002
EU/1/19/1414/004

Mayzent 1 mg filmsko obložene tablete

EU/1/19/1414/007
EU/1/19/1414/008

Mayzent 2 mg filmsko obložene tablete

EU/1/19/1414/003
EU/1/19/1414/005
EU/1/19/1414/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. januar 2020

Datum zadnjega podaljšanja: 19. september 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. september 2025

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.